

# 資料 4 - 3

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議  
公知申請への該当性に係る報告書（案）  
ブスルファン  
新用法・用量の追加

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：ブスルファン	
	販売名：ブスルフェクス点滴静注用 60 mg	
	会社名：大塚製薬株式会社	
要望者名	日本造血細胞移植学会	
要望内容	効能・効果	
	用法・用量	<p>下線部追加</p> <p><u>(1日4回投与)</u></p> <p>成人：他の抗悪性腫瘍剤との併用において、ブスルファンとして1回0.8 mg/kgを生理食塩液又は5%ブドウ糖液に混和・調製して2時間かけて点滴静注する。本剤は6時間毎に1日4回、4日間投与する。なお、年齢、患者の状態により適宜減量する。</p> <p><u>(1日1回投与)</u></p> <p>成人：他の抗悪性腫瘍剤との併用において、ブスルファンとして1回3.2 mg/kgを生理食塩液又は5%ブドウ糖液に混和・調製して3時間かけて点滴静注する。本剤は1日1回、4日間投与する。なお、年齢、患者の状態により適宜減量する。</p>
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容(剤形追加等)	
備考	用法・用量の追加	

## 2. 要望内容における医療上の必要性について

### (1) 適応疾病の重篤性についての該当性

同種造血幹細胞移植の施行対象となる疾患、並びにユーイング肉腫ファミリー腫瘍及び神経芽細胞腫は致死的な疾患であり、適応疾病の重篤性は「ア」に該当すると判断した。

### (2) 医療上の有用性についての該当性

欧米等の承認内容、欧米等の診療ガイドライン及び教科書の記載内容、並びに海外臨床試験成績等から、同種造血幹細胞移植及び自家造血幹細胞移植の前処置としてのブスルフェクスの1日1回投与の用法・用量は欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる。したがって、「ウ」に該当すると判断した。

## 3. 欧米等6カ国の承認状況等について

### (1) 欧米等6カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国 <sup>1)</sup>	
効能・効果	慢性骨髄性白血病の同種造血幹細胞移植の前治療として、シクロホスファミドを併用して使用する。
用法・用量	<p><b>1 初回投与情報</b></p> <p>ブスルフェクスはシクロホスファミドと併用で骨髄移植又は末梢血幹細胞移植の前治療として投与される。体重が 12 kg 以上の患者の推奨用量は：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ブスルフェクス 0.8 mg/kg (理想体重と実体重のうち低い方) を、中心静脈カテーテルを用いて、計 16 回、4 日間、6 時間ごとに 2 時間かけて静脈内投与する (day -7、-6、-5、-4)。</li> <li>シクロホスファミド 60 mg/kg をブスルフェクス投与終了後 6 時間以上あけた後、1 時間かけて静脈内投与する (day -3、-2)。</li> <li>day 0 に造血幹細胞を移植する。</li> </ul> <p>高用量のブスルフェクスを投与した際に痙攣が報告されており、痙攣を予防するため、あらかじめ抗痙攣薬を使用する (例：ベンゾジアゼピン系薬剤、フェニトイン、バルプロ酸、レベチラセタム)。ブスルフェクス投与 12 時間前から、ブスルフェクス最終投与 24 時間後まで、抗痙攣薬を使用する (Labeling 5.2 項参照)。</p> <p>ブスルフェクスの初回投与前に制吐剤を使用し、ブスルフェクスの投与が終了するまで、一定のスケジュールで継続して使用する。</p>

ブスルフェクスのクリアランスは、調整された理想体重に基づく用量が投与された場合に最も正確に推測される。実体重、理想体重、又はその他の因子に基づく用量が投与された場合、低体重、正常体重、肥満患者で、ブスルフェクスのクリアランスに著しい違いが生じる可能性がある。

以下のように理想体重 (IBW) を算出する (身長 cm、体重 kg) :

男性 :  $IBW = 50 + 0.91 \times (\text{身長}[\text{cm}] - 152)$

女性 :  $IBW = 45 + 0.91 \times (\text{身長}[\text{cm}] - 152)$

肥満又は極度の肥満患者は、調整された理想体重 (AIBW) に基づく用量の投与を基準とする :

$AIBW = IBW + 0.25 \times (\text{実体重} - IBW)$

## 2 調整及び投与時の注意

ポリカーボネート製シリンジ、又はポリカーボネート製のフィルターニードルは使用しない。

残留液の体積が最小 (2-5cc) の投与セットを使用する。

ブスルフェクスは細胞毒性を有する。適切で特殊な取り扱い及び廃棄手順に従う。誤って皮膚に付着した場合には、皮膚反応が現れることがある。調整時には手袋を使用する。ブスルフェクスや希釈したブスルフェクス調整液が皮膚や粘膜に付着した場合には、皮膚や粘膜を水でよく洗う。

注射剤は、投与前に溶液や容器の確認が可能な場合は、粒子状物質や変色がないか、目視で確認する。ブスルフェクスのバイアルに粒子状物質が認められた場合、使用しないこと。

## 3 静脈内投与の準備

ブスルフェクスは、0.9%塩化ナトリウム注射液 (生理食塩液) 又は5%ブドウ糖液 (D5W) で調製する。ブスルフェクスの最終濃度が約0.5 mg/mLになるように、ブスルフェクスを10倍量に調製する。70 kgの患者での用量は以下のように算出する。

	<p><math>(70 \text{ kg}) \times (0.8 \text{ mg/kg}) \div (6 \text{ mg/mL}) = 9.3 \text{ mL} (56 \text{ mg})</math></p> <p>希釈液（生理食塩液又は D5W）93 mL にブスルファン 9.3 mL を添加し、最終溶液を調製する。以下のように算出する。</p> <p><math>(9.3 \text{ mL BUSULFEX}) \times (10) = 93 \text{ mL}</math></p> <p>希釈液（生理食塩液又は D5W）93 mL とブスルフェクス 9.3 mL により、ブスルファン最終濃度 0.54 mg/mL (<math>9.3 \text{ mL} \times 6 \text{ mg/mL} \div 102.3 \text{ mL} = 0.54 \text{ mg/mL}</math>) に調製する。</p> <p>調製の全手順は、厳格な無菌操作で実施する。 手袋及び防護服を着用し、垂直層流安全フードを使用することが望ましい。</p> <p>生理食塩液又は D5W を含まない静脈内投与用バッグや大容量シリンジにブスルフェクスを入れない入れないこと。必ずブスルフェクスを希釈液に添加し、希釈液をブスルフェクスに添加しない。数回上下に反転し、十分に混和する。</p> <p>希釈ブスルフェクス溶液を投与する際にはインフュージョンポンプを使用する。処方されたブスルフェクスの全量が 2 時間かけて投与されるようにポンプ速度を設定する。点滴の前後には、0.9% 塩化ナトリウム注射液又は 5% ブドウ糖液を約 5 mL を用いて留置カテーテルラインをフラッシュする。配合変化が確認されていない静脈内投与用薬剤を同時に投与しない。警告：ブスルフェクスの急速投与の試験は実施されていないため推奨されない。</p>
承認年月（または米国における開発の有無）	本要望の用法・用量については、承認されていない〔開発を行っていない〕（2017年12月20日現在）
備考	
2) 英国 <sup>2)</sup>	
効能・効果	<p>成人の通常の造血幹細胞移植の前治療として、Busilvex (Busulfex 静注製剤) にシクロホスファミド (Cy) を併用する (BuCy2)。</p> <p>成人の強度減弱レジメンでの造血幹細胞移植の前治療として、フルダラビン (F) に Busilvex を併用する (FB)。</p>

	<p>小児の通常の造血幹細胞移植の前治療として、Busilvex にシクロホファミドを併用する (BuCy4) 又は、メルファランを併用する (BuMel)。</p>												
<p>用法・用量</p>	<p>Busilvex 投与は造血幹細胞移植の前治療の経験のある医師の指導のもと実施すべきである。</p> <p>Busilvex は造血幹細胞移植 (HPCT) の前に投与すべきである。</p> <p>[用量]</p> <p><u>Busilvex とシクロホファミド又はメルファランを併用する場合：</u></p> <p><i>成人</i></p> <p>推奨用量及び投与スケジュールは次のとおりである。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ブスルファンとして 0.8 mg/kg (体重) を 6 時間ごとに 2 時間かけて 4 日間連続、計 16 回点滴静注する。</li> <li>• Busilvex 投与後少なくとも 24 時間以上の間隔をあげ、60 mg/kg/日のシクロホファミドを 2 日間投与する。</li> </ul> <p><i>小児 (0~17 歳)</i></p> <p>推奨用量は次のとおりである。</p> <table border="1" data-bbox="572 1034 1283 1232"> <thead> <tr> <th>実体重</th> <th>ブスルファン投与量 (mg/kg)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>9 kg 未満</td> <td>1.0</td> </tr> <tr> <td>9 kg 以上 16 未満</td> <td>1.2</td> </tr> <tr> <td>16 kg 以上 23 kg 以下</td> <td>1.1</td> </tr> <tr> <td>23 kg 超 34 kg 以下</td> <td>0.95</td> </tr> <tr> <td>34 kg 超</td> <td>0.8</td> </tr> </tbody> </table> <p>引き続き</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Busilvex 投与後少なくとも 24 時間以上の間隔をあげ、50 mg/kg (体重) のシクロホファミドを 4 回 (BuCy4) 又は 140 mg/m<sup>2</sup> のメルファラン (BuMel) を 1 回投与する。</li> </ul> <p>Busilvex はシクロホファミド又はメルファランの投与と造血幹細胞移植 (HPCT) の前に、4 日間連日、6 時間ごとに 2 時間かけて静脈内投与 (計 16 回) により投与すべきである。</p> <p><i>高齢者</i></p> <p>50 歳以上の患者では、Busilvex の用量調整なしに問題なく治療されている。しかし、60 歳以上の患者に安全に Busilvex を使用するための情報は限られている。高齢の患者では、50 歳未満と同じ用量を使用すべきである。</p>	実体重	ブスルファン投与量 (mg/kg)	9 kg 未満	1.0	9 kg 以上 16 未満	1.2	16 kg 以上 23 kg 以下	1.1	23 kg 超 34 kg 以下	0.95	34 kg 超	0.8
実体重	ブスルファン投与量 (mg/kg)												
9 kg 未満	1.0												
9 kg 以上 16 未満	1.2												
16 kg 以上 23 kg 以下	1.1												
23 kg 超 34 kg 以下	0.95												
34 kg 超	0.8												

Busilvex をフルダラビンと併用する場合 (FB) :

成人

推奨用量及び投与スケジュールは次のとおりである。

- フルダラビンは1日1回 30 mg/m<sup>2</sup> を5日間連日、又は40 mg/m<sup>2</sup> を4日間連日投与する。
- Busilvex はフルダラビンを2又は3日間連日投与後、速やかに、3.2 mg/kg を1日1回、3時間かけて点滴静注する。

小児 (0~17 歳)

FB レジメンの小児患者に対する安全性と有効性は確立していない。

高齢者

FB レジメンの特別な調査は実施されていない。しかし、55 歳以上では500 例以上の FB レジメンによる前治療の報告があり、有効性の結果は若い患者と同様であった。用量調整の必要性はないと思われる。

**【肥満患者】**

成人

肥満患者では、調節された理想体重 (AIBW) に基づく投与を考慮すべきである。

理想体重 (IBW) は以下の通り計算する。

男性の IBW (kg) = 50 + 0.91 × (身長[cm] - 152)

女性の IBW (kg) = 45 + 0.91 × (身長[cm] - 152)

調節された理想体重 (AIBW) は以下の通り計算する。

AIBW = IBW + 0.25 × (実体重 - IBW)

小児

追加でデータが入手できるまで、BMI (kg/m<sup>2</sup>) > 30 である肥満の小児及び青年への本剤の投与は推奨されない。

**【腎障害患者】**

腎障害患者における試験は実施されていない。しかしブスルファンは尿に中等度排泄されるので、これらの患者では用量調整は推奨されない。しかし注意することが推奨される (SmPC 4.8 項及び 5.2 項参照)。

	<p><b>【肝障害患者】</b></p> <p>Busilvex およびブスルファンは肝障害患者では試験されていない。特に重度の肝障害患者では注意が必要である（SmPC 4.4 項参照）。</p> <p>[投与方法]</p> <p>本剤の取り扱いおよび投与の前に注意すべき事項</p> <p>Busilvex は投与前に希釈しなければならない。ブスルファンの最終濃度が約 0.5 mg/ml となるように調整すること。Busilvex は中心静脈カテーテルにより投与すること。</p> <p>本剤の投与前の希釈に関する指示は、SmPC 6.6 項を参照すること。</p> <p>Busilvex は急速静脈内投与、ボラス投与、又は末梢静脈からの投与は行わないこと。</p> <p>高用量のブスルファン投与に伴い報告されている痙攣を防ぐため、抗痙攣薬をすべての患者に前投与すべきである。</p> <p>Busilvex の投与前 12 時間から最終投与 24 時間後まで、抗痙攣薬の投与が推奨される。</p> <p>成人および小児試験では、痙攣の予防措置としてフェニトイン、又はベンゾジアゼピン系薬剤が患者に投与された（SmPC 4.4 及び 4.5 項参照）。</p> <p>制吐剤は、Busilvex の初回投与前から投与し、投与中も医療機関の規定に従い、一定のスケジュールで継続投与すべきである。</p>
承認年月	2014 年 9 月（Busilvex のフルダラビンとの併用）
備考	
3) 独国 <sup>2)</sup>	
効能・効果	英国と同じ
用法・用量	英国と同じ
承認年月（または独国における開発の有無）	英国と同じ
備考	
4) 仏国 <sup>2)</sup>	
効能・効果	英国と同じ
用法・用量	英国と同じ
承認年月（または仏国における開発の有無）	英国と同じ
備考	

5) 加国 <sup>3)</sup>	
効能・効果	<p>ブスルフェクス静注は、他の抗悪性腫瘍剤又は放射線との併用において、急性リンパ性白血病、急性非リンパ性白血病、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、非ホジキンリンパ腫、ホジキン病、多発性骨髄腫、骨髄異形性症候群の造血幹細胞移植の前治療として用いられる。</p> <p>ブスルフェクスを使用するいずれのレジメンにおいても、他の治療に対して不応性であるか、又は再発のリスクが高い患者が対象となり、資格のある医師の判断をもとに造血幹細胞移植が適応される。</p>
用法・用量	<p>ブスルフェクスは6時間ごとに2時間かけて4日間連日、合計16回、中心静脈カテーテルを用いて静脈内に投与する。ブスルファンは脳血液関門を通過することが知られているので、全ての患者に対して痙攣を予防するためにフェニトインのような抗痙攣薬を前投与すべきである。5-HT<sub>3</sub>クラスの制吐剤はブスルフェクスの初回投与前から投与し、ブスルフェクスの投与中も一定のスケジュールで継続投与するか、又は前処置が完了するまで投与を考慮する必要がある。成人には、理想体重又は実体重のうち低い方を用いて、0.8 mg/kg を骨髄移植又は末梢血幹細胞移植の前治療として、シクロホスファミドと併用で用いる。肥満又は重度の肥満患者に対しては、調整された理想体重に基づく投与が考慮される。理想体重 (IBW) は、身長 (cm) と体重 (kg) を用いて計算する必要がある。IBW (kg; 男性) = 50 + 0.91 × (身長 - 152)。IBW (kg; 女性) = 45 + 0.91 × (身長 - 152)。調整された理想体重 (AIBW) は、次のように計算する必要がある。AIBW = IBW + 0.25 × (実体重 - IBW)。シクロホスファミドは、ブスルフェクスの投与終了6時間以上経過後から、60 mg/kg を1時間かけて、造血幹細胞移植の day -3 から2日間投与する。文献によれば、造血器腫瘍患者にはブスルフェクス投与後6時間以降にシクロホスファミドを投与すると安全性のベネフィットがある。</p>
承認年月 (または加国における開発の有無)	本要望の用法・用量については、承認されていない [開発を行っていない] (2017年12月20日現在)
備考	
6) 豪州 <sup>4)</sup>	
効能・効果	造血幹細胞移植の前治療として、シクロホスファミド、メルファラン又はフルダラビンを併用して使用する。



用法・用量

[用量]

成人における骨髄破壊的造血幹細胞移植の前治療の推奨用量は 3.2 mg/kg/日×4 日間（合計 12.8 mg/kg）である。

0～17 歳の小児における骨髄破壊的造血幹細胞移植の前治療の推奨用量は患者体重により下記のとおりである。

実体重	ブスルフェクス用量 (mg/kg/日)	合計ブスルフェクス用量 (mg/kg)
9 kg未満	4.0	16.0
9 kg以上16 kg未満	4.8	19.2
16 kg以上23 kg以下	4.4	17.6
23 kg超34 kg以下	3.8	15.2
34 kg超	3.2	12.8

ブスルフェクスの1日あたりの投与量を、3時間かけて1日1回、4日間連日投与する。それ以外に1日あたりの投与量を分割して投与することも可能であり、2～3時間かけて12時間ごとに計8回、又は6時間ごとに計16回投与することもできる。

非骨髄破壊的な前治療レジメン（強度減弱レジメン）においては、ブスルフェクスの用量又は日数を減らして投与する。臨床試験で非骨髄破壊的前治療では、合計ブスルフェクス投与用量は0.8～6.4 mg/kgであり、2～4日間かけて投与された。

シクロホスファミド又はメルファランを併用する場合、これら化学療法剤の投与は、ブスルフェクスの最終投与後、少なくとも24時間は開始すべきではない。

[投与方法]

ブスルフェクスは投与前に希釈しなければならない。ブスルファンとして約0.5 mg/mLの最終濃度に調製すべきである。ブスルフェクスは中心静脈カテーテルを留置して投与すること。

ブスルフェクスは急速静脈内投与、ボラス投与、又は末梢静脈からの投与は行わないこと。

すべての患者に対して、高用量のブスルファン投与に伴い報告されている痙攣を予防するため、あらかじめ抗痙攣薬の使用を考慮する等の適切な措置を講ずること。ブスルフェクスの投与前12時間から最終投与後24時間まで抗痙攣薬の投与が推奨される。臨床試験（成人）では全例であらかじめフェニトインが投与されており、ベンゾジアゼピン系の抗痙攣薬の投与実績はなかった。臨床試験（小児）ではあらかじめフェニトイン又はベンゾジアゼピン系の抗痙攣薬が投与された。

制吐剤は、ブスルフェクスの初回投与前から投与開始し、投与中も医

	<p>療機関の規定に従い、一定のスケジュールで継続投与すべきである。</p> <p><u>治療薬物モニタリング</u></p> <p>ブスルフェクスの初回投与後の治療薬物モニタリングと用量調節が推奨される。期待される目標曝露量（AUC）を達成するための、その後の用量調節の計算式は、以下のとおり。</p> $\text{調節された投与量 (mg)} = \frac{\text{実投与量 (mg)} \times \text{目標 AUC (\mu\text{Mol-minute})}}{\text{実際の AUC (\mu\text{Mol-minute})}}$ <p>例えば、患者がブスルファン 50 mg を投与され、その際の AUC が 800 <math>\mu\text{Mol-minute}</math> で、目標 AUC が 1125 <math>\mu\text{Mol-minute}</math> であった場合の投与量（mg）：</p> $\text{投与量 (mg)} = \frac{50 \text{ mg} \times 1125 \mu\text{Mol-minute}}{800 \mu\text{Mol-minute}} = 70 \text{ mg}$ <p>正確な AUC 測定を保証するため、投与終了時の最初の検体と投与終了後 1、2 及び 4 時間の最低 4 回の血液検体を採取すべきである。</p> <p>注入する薬剤の混入を避けるため、ブスルファンの血液検体採取は二管式中心静脈のラインの片方から（適切にフラッシュした後）採取するか、又は末梢静脈のラインから採取されるべきである。</p> <p><b>【肥満患者】</b></p> <p><u>成人</u></p> <p>肥満患者では、調節された理想体重（AIBW）に基づく投与を考慮すべきである。</p> <p>理想体重（IBW）は以下の通り計算する。</p> <p>男性の IBW（kg） = <math>50 + 0.91 \times (\text{身長[cm]} - 152)</math></p> <p>女性の IBW（kg） = <math>45 + 0.91 \times (\text{身長[cm]} - 152)</math></p> <p>調節された理想体重（AIBW）は以下の通り計算する。</p> $\text{AIBW} = \text{IBW} + 0.25 \times (\text{実体重} - \text{IBW})$ <p><u>新生児、小児及び青年</u></p> <p>BMI (<math>\text{kg/m}^2</math>) &gt; 30 である肥満の小児および青年における本剤の投与経験はない。</p>
承認年月（または	2008 年 7 月

豪州における開発の有無)	
備考	

(2) 欧米等6カ国での標準的使用状況について

1) 米国	
ガイドライン名	該当なし
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
ガイドラインの根拠論文	
備考	
2) 英国	
ガイドライン名	The 2012 revised edition of the EBMT-ESH Handbook on Haematopoietic Stem Cell Transplantation (European School of Haematology, 2012, France) 5)
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	前治療
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	ブスルファンの静脈内投与製剤の登場が、このような状況に変化を与え利点をもたらした。1. 投与法が簡便であり、催吐性が小さく、 <u>1日1回</u> の投与が可能である、2. 薬物動態が予測可能である、3. 肝毒性が少ない (1 mg の経口ブスルファンは、0.8 mg の静脈内投与ブスルファンに相当する)
ガイドラインの根拠論文	記載なし
備考	
3) 独国	
ガイドライン名	英国と同じ

効能・効果 (または効能・効果 に関連のある記載 箇所)	英国と同じ
用法・用量 (または用法・用量 に関連のある記載 箇所)	英国と同じ
ガイドラインの根 拠論文	
備考	
4) 仏国	
ガイドライン名	英国と同じ
効能・効果 (または効能・効果 に関連のある記載 箇所)	英国と同じ
用法・用量 (または用法・用量 に関連のある記載 箇所)	英国と同じ
ガイドラインの根 拠論文	
備考	
5) 加国	
ガイドライン名	該当なし
効能・効果 (または効能・効果 に関連のある記載 箇所)	
用法・用量 (または用法・用量 に関連のある記載 箇所)	
ガイドラインの根 拠論文	

備考	
6) 豪州	
ガイドライン名	該当なし
効能・効果 (または効能・効果 に関連のある記載 箇所)	
用法・用量 (または用法・用量 に関連のある記載 箇所)	
ガイドラインの根 拠論文	
備考	

#### 4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

なし
----

#### 5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

##### (1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

代表的な公表論文の概略について、以下に示す。なお、移植施行日をday 0として記載する。

##### <海外における報告>

##### ブスルファンの投与回数に関する比較試験

1) Ryu SG, et al. Randomized Comparison of Four-Times-Daily versus Once-Daily Intravenous Busulfan in Conditioning Therapy for Hematopoietic Cell Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2007; 13: 1095-105.<sup>6)</sup>

15歳以上の造血器腫瘍患者 60例(急性骨髄性白血病(以下、「AML」) 35例、急性リンパ性白血病(以下、「ALL」) 6例、慢性骨髄性白血病(以下、「CML」) 8例、骨髄異形成症候群(以下、「MDS」) 8例、その他3例)を対象に、同種造血幹細胞移植の前治療としてブスルファン(以下、「本薬」)を1日4回又は1日1回静脈内投与した時の薬物動態、有効性及び安全性を比較することを目的とした無作為化試験が実施された。

用法・用量は、本薬は1日4回投与(BU4群)又は1日1回投与(BU1群)することとされ、シクロホスファミド水和物(以下、「CY」)又はフルダラビンリン酸エステル(以下、「Flu」)及び抗胸腺グロブリン抗体(以下、「ATG」)を併用投与することとされた。

本薬と CY との併用レジメンでは、本薬は 4 日間 (day -7~-4) 、CY (60 mg/kg) は 2 日間 (day -3 及び-2) 投与され、本薬と Flu 及び ATG との併用レジメンでは、本薬は 2 日間 (day -7 及び-6) 、Flu (30 mg/kg) は 6 日間 (day -7~-2) 、ATG は、ドナー及び HLA 一致度により、day -4 からウサギ ATG では 1.5 又は 3.0 mg/kg を 3 又は 4 日間、ウマ ATG では 7.5 又は 15 mg/kg を 3 又は 4 日間投与された。また、BU4 及び BU1 群における本薬の 1 日あたりの用法・用量は以下のとおりであった。

(BU4 群 : 30 例) 本薬 0.8 mg/kg を 2 時間以上かけて 6 時間ごとに 1 日 4 回静脈内投与。

(BU1 群 : 30 例) 本薬 3.2 mg/kg を 3 時間以上かけて 1 日 1 回静脈内投与。

薬物動態について、BU4 群及び BU1 群において、消失半減期はそれぞれ  $2.75 \pm 0.22$  及び  $2.83 \pm 0.21$  時間、薬物濃度時間曲線下面積 (以下、「AUC」) (24 時間) はそれぞれ  $6,058.0 \pm 1,091.9$  及び  $6,475.5 \pm 1,099.4$   $\mu\text{M} \cdot \text{min}/\text{day}$ 、クリアランスはそれぞれ  $2.05 \pm 0.36$  及び  $1.90 \pm 0.31$   $\mu\text{L}/\text{min}/\text{kg}$  であった。

有効性について、BU4 群及び BU1 群において、好中球の生着率はそれぞれ 96.7% (29/30 例) 及び 100% (30/30 例) に認められ、生着までの期間はいずれも 14 日間であった。血小板  $2$  万  $/\mu\text{L}$  以上への到達率はそれぞれ 86.7% (26/30 例) 及び 86.7% (26/30 例) に認められ、到達までの期間はそれぞれ 26.5 及び 25.5 日間であった。再発以外の 2 年死亡率はそれぞれ 20.8 及び 13.3% であった。

安全性について、死亡に至った有害事象として BU4 群で急性移植片対宿主病 (以下、「GVHD」) 3 例、感染症 2 例、出血及び肝不全各 1 例、BU1 群で GVHD 3 例、移植不全 2 例が認められた。Grade 3 以上の GVHD は各群 3 例に認められた。また、肝静脈閉塞性疾患 (以下、「VOD」) は BU4 群 3 例 (10.0%)、BU1 群 5 例 (16.7%) に認められた。移植 100 日以内にいずれかの群で 10% 以上に認められた、Grade 3 以上の有害事象の発現例数及び発現率は表 1 のとおりであった。

表1 Grade 3以上の有害事象の発現例数及び発現率

	例数 (%)	
	BU4 群 30 例	BU1 群 30 例
AST 増加	8 (26.7)	5 (16.7)
ALT 増加	12 (40.0)	12 (40.0)
ビリルビン増加	3 (10.0)	5 (16.7)
aPTT 延長	3 (10.0)	1 (3.3)
播種性血管内凝固症候群	7 (23.3)	6 (20.0)
口内炎	4 (13.3)	6 (20.0)
悪心又は嘔吐	9 (30.0)	0
下痢	0	4 (13.3)
消化管出血	2 (6.7)	5 (16.7)
高血糖	13 (43.3)	10 (33.3)
低リン血症	14 (46.7)	10 (33.3)
低ナトリウム血症	14 (46.7)	9 (30.0)
低カリウム血症	13 (43.3)	15 (50.0)
意識低下	3 (10.0)	1 (3.3)
発熱性好中球減少症	14 (46.7)	13 (43.3)
好中球減少を伴う感染症	18 (60.0)	16 (53.3)
好中球減少を伴わない感染症	23 (76.7)	22 (73.3)
その他の感染症	17 (56.7)	17 (56.7)

AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、aPTT：活性化部分トロンボプラスチン時間

2) Mamlouk K, et al. Modification of the Bu/Cy myeloablative regimen using daily parenteral busulfan: reduced toxicity without the need for pharmacokinetic monitoring. Bone Marrow Transplant. 2005; 35: 747-54.<sup>7)</sup>

18歳以上の造血器腫瘍患者 56例（急性白血病 22例、CML 16例、NHL 4例、MM 1例、MDS 11例、その他 2例）を対象に、同種造血幹細胞移植時の前治療として、本薬を 1日 4回静脈内投与、1日 1回静脈内投与、又は 1日 4回経口投与した時の薬物動態及び安全性を検討することを目的とした試験が実施された。

用法・用量は、本薬を 1日 1回静脈内投与（A群）、1日 4回静脈内投与（B群）又は 1日 4回経口投与（C群）し、CY 60 mg/kg を 2日間併用投与することとされた。本薬の具体的な用法・用量は以下のとおりであった。

（A群：20例）本薬 3.2 mg/kg を 3時間かけて 1日 1回、4日間静脈内投与。

（B群：11例）本薬 0.8 mg/kg を 2時間かけて 6時間ごとに 1日 4回、4日間静脈内投与。

（C群：25例）本薬 1 mg/kg を 6時間ごとに 1日 4回、4日間経口投与。

薬物動態について、A群、B群及びC群において、AUCはそれぞれ  $4,017.1 \pm 638.6$ 、 $1,024.5 \pm 197.2$  及び  $1,394.4 \pm 273.0 \mu\text{M} \cdot \text{min}$ 、クリアランスはそれぞれ  $3.34 \pm 0.63$ 、 $3.26 \pm 0.75$  及び  $2.97 \pm 0.53 \text{ mL/min/kg}$  であった。

有効性について、A群、B群及びC群において、生着率はそれぞれ 100%（20/20例）、100%（11/11例）及び 96.0%（24/25例）であり、好中球生着までの期間（中央値）はそれぞれ 12、14 及び 13日、100日再発率はそれぞれ 10.0、0 及び 12.0%であった。

安全性については、A群、B群及びC群において、Grade 3以上の急性 GVHD がそれぞ

れ 1 例 (5.0%)、0 例及び 9 例 (36.0%)、VOD がそれぞれ 1 例 (5.0%)、1 例 (9.1%) 及び 2 例 (8.0%) に認められた。

3) Almog S, et al. Linearity and Stability of Intravenous Busulfan Pharmacokinetics and the Role of Glutathione in Busulfan Elimination. Biol Blood Marrow Transplant. 2011; 17: 117-23.<sup>8)</sup>

成人造血器腫瘍患者 46 例 (AML 又は MDS 33 例、CML 又は骨髄増殖性疾患 6 例、リンパ腫又は多発性骨髄腫 (以下、「MM」) 5 例、その他 2 例) を対象に、同種造血幹細胞移植の前治療として骨髄破壊的レジメン (以下、「MAC」) 又は強度減弱レジメン (以下、「RIC」) における本薬の薬物動態、Flu 併用投与の影響、本薬クリアランスに対する、Bu 代謝の補基質である血漿グルタチオン濃度の影響の検討することを目的とした試験が実施された。

用法・用量は、本薬を RIC で 1 日 4 回投与 (RIC 0.8 群)、RIC で 1 日 1 回投与 (RIC 3.2 群)、MAC で 1 日 4 回投与 (MAC 0.8 群) 又は MAC で 1 日 1 回投与 (MAC 3.2 群) することとされた。具体的な用法・用量は以下のとおりであった。RIC 群では Flu 30 mg/m<sup>2</sup> を 1 日 1 回 5 日間 (day -6~-2)、MAC 群では CY 120 mg/kg (2 日間に分けて投与) を併用投与することとされた。

(RIC 0.8 群 : 15 例) 本薬 0.8 mg/kg を 2 時間以上かけて 6 時間ごとに 1 日 4 回、2 日間 (day -4 及び -3) 静脈内投与

(RIC 3.2 群 : 13 例) 本薬 3.2 mg/kg を 3 時間以上かけて 1 日 1 回、2 日間 (day -4 及び -3) 静脈内投与

(MAC 0.8 群 : 9 例) 本薬 0.8 mg/kg を 2 時間以上かけて 6 時間ごとに 1 日 4 回、4 日間 (day -8~-5) 静脈内投与

(MAC 3.2 群 : 9 例) 本薬 3.2 mg/kg を 3 時間以上かけて 1 日 1 回、4 日間 (day -8~-5) 静脈内投与

薬物動態について、RIC 0.8 群、RIC 3.2 群、MAC 0.8 群及び MAC 3.2 群において、体重で調整したクリアランスはそれぞれ  $0.174 \pm 0.067$ 、 $0.166 \pm 0.045$ 、 $0.172 \pm 0.043$  及び  $0.182 \pm 0.051$  L/hour·kg、体重で調整した分布容積はそれぞれ  $0.753 \pm 0.250$ 、 $0.698 \pm 0.140$ 、 $0.673 \pm 0.091$  及び  $0.707 \pm 0.097$  L/kg、半減期はそれぞれ  $3.1 \pm 0.8$ 、 $3.0 \pm 0.5$ 、 $2.9 \pm 0.9$  及び  $2.8 \pm 0.4$  時間であった。

有効性について、RIC 0.8 群、RIC 3.2 群、MAC 0.8 群及び MAC 3.2 群において、再発による死亡はそれぞれ 6 例 (40.0%)、5 例 (38.4%)、1 例 (11.1%) 及び 2 例 (22.2%) に認められた (観察期間中央値 421 日)。

安全性については、RIC 0.8 群、RIC 3.2 群、MAC 0.8 群及び MAC 3.2 群において、治療関連死がそれぞれ 1 例 (6.7%)、1 例 (7.7%)、3 例 (33.3%) 及び 4 例 (44.4%)、VOD がそれぞれ 0 例、2 例 (15.3%)、2 例 (22.2%) 及び 2 例 (22.2%) に認められた。



4) Pasquini MC, et al. Intravenous Busulfan-Based Myeloablative Conditioning Regimens Prior to Hematopoietic Cell Transplantation for Hematologic Malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016; 22: 1424-30.<sup>9)</sup>

骨髄系造血器腫瘍患者 1,013 例 (AML 692 例、CML 106 例、MDS 215 例、その他) (0~61 歳) を対象として、同種骨髄移植前治療として CY 又は Flu 併用で、本薬 1 日 4 回投与又は 1 日 1 回投与時の有効性及び安全性を検討した試験が実施された。本試験では、450 以上の移植施設が参加している集積データを利用した。

用法・用量は以下のとおりであった。

(BuCy Q6 群 : 495 例) 本薬を 6 時間ごとに 1 日 4 回静脈内投与。併用薬は CY

(BuFlu Q6 群 : 91 例) 本薬を 6 時間ごとに 1 日 4 回静脈内投与。併用薬は Flu

(BuCy Q24 群 : 96 例) 本薬を 24 時間ごとに 1 日 1 回静脈内投与。併用薬は CY

(BuFlu Q24 群 : 331 例) 本薬 24 時間ごとに 1 日 1 回静脈内投与。併用薬は Flu

有効性について、1 年移植関連死亡率は 12~16%、3 年再発率は 32~36% 及び 3 年生存率は 51~58% であった。

安全性について、VOD、特発性肺炎及びてんかん発作の発現率に明確な群間差は認められなかった。BuCy Q6 群、BuFlu Q6 群、BuCy Q24 群及び BuFlu Q24 群において、Grade 3 以上の急性 GVHD はそれぞれ 16、20、30 及び 17% に認められた。

5) Williams CB, et al. Dose Modification Protocol Using Intravenous Busulfan (Busulfex) and Cyclophosphamide Followed by Autologous or Allogeneic Peripheral Blood Stem Cell Transplantation in Patients with Hematologic Malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2004; 10: 614-23.<sup>10)</sup>

成人造血器腫瘍患者 21 例 (NHL、MDS、AML 等) を対象に、造血幹細胞移植時の前治療として、CY を併用して、本薬を 1 日 1 回静脈内投与した時の有効性及び安全性を検討することを目的とした試験が実施された。なお、登録された 21 例における移植の内訳は、自家移植 11 例、HLA 一致同胞ドナーからの同種移植 10 例であった。

用法・用量は、本薬を以下のコホート 1~5 の用法・用量で 4 日間 (day -7~-4) 静脈内投与し、CY 60 mg/kg を 2 日間 (day -3 及び -2) 併用投与することとされた。なお、本薬は、6 又は 12 時間ごとに投与される場合は 2 時間以上、24 時間ごとに投与される場合は 4 時間以上かけて投与することとされた。

(コホート 1 : 4 例) 本薬 1.6 mg/kg を 12 時間ごとに 2 回投与後、本薬 0.8 mg/kg を 6 時間ごとに 12 回投与

(コホート 2 : 4 例) 本薬 1.6 mg/kg を 12 時間ごとに 4 回投与後、本薬 0.8 mg/kg を 6 時間ごとに 8 回投与

(コホート 3 : 4 例) 本薬 3.2 mg/kg を 24 時間ごとに 1 回投与後、本薬 1.6 mg/kg を 12 時間ごとに 2 回、本薬 0.8 mg/kg を 6 時間ごとに 8 回投与

(コホート 4 : 6 例) 本薬 3.2 mg/kg を 24 時間ごとに 2 回投与後、本薬 0.8 mg/kg を 6 時間

ごとに8回投与

(コホート5:3例) 本薬 3.2 mg/kg を 24 時間ごとに 4 回投与

有効性について、day 30 時点において 21 例全例が生存し、生着までの期間 (21 例における中央値) は 14 日であった。

安全性について、死亡に至った有害事象として表在性壊死性合併症、VOD 及び麻痺性イレウス各 1 例が認められた。Grade 3 以上の有害事象は 5 例 (23.8%) に認められた。VOD は、コホート 2 で 1 例 (25.0%)、コホート 5 で 2 例 (66.7%) に認められた。

6) Fernandez HF, et al. Evaluation of Safty and Pharmacokinetics of Administering Intravenous Busulfan in a Twice-Daily or Daily Schedule to Patients with Advanced Hematologic Malignant Disease Undergoing Stem Cell Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2002; 8: 486-92.<sup>11)</sup>

成人造血器腫瘍患者 12 例 (AML 4 例、非ホジキンリンパ腫 (以下、「NHL」) 6 例、CML1 例、その他 1 例) を対象に、造血幹細胞移植時の前治療として、本薬を 1 日 2 回、又は 1 日 1 回静脈内投与した時の薬物動態、有効性及び安全性を検討することを目的とした試験が実施された。なお、対象とされた 12 例の患者のうち、7 例は自家移植であった。

用法・用量は、本薬を 1 日 2 回投与 (A 群) 又は 1 日 1 回投与 (B 群) し、CY 60 mg/kg を 2 日間 (day -3 及び -2) 併用投与することとされた。本薬の具体的な用法・用量は以下の通りであった。

(A 群 : 6 例) 本薬 1.6 mg/kg を 4 時間以上かけて 12 時間ごとに 1 日 2 回、4 日間 (day -7 ~ -4) 静脈内投与

(B 群 : 6 例) 本薬 3.2 mg/kg を 4 時間以上かけて 1 日 1 回、4 日間 (day -7 ~ -4) 静脈内投与

薬物動態について、A 群及び B 群において、AUC (中央値) はそれぞれ 3,390 及び 5,561  $\mu\text{M}\cdot\text{min}$ 、半減期 (中央値) はそれぞれ 3.35 及び 2.59 時間、クリアランス (中央値) はそれぞれ 1.91 及び 2.37 mL/min/kg、 $C_{\text{max}}$  (中央値) はそれぞれ 2.19 及び 3.75  $\mu\text{g/mL}$  であった。

有効性について、生着率は 100% (11/11 例) であり、好中球生着までの期間 (中央値) は 11 日、血小板生着までの期間 (中央値) は 14 日であった。

安全性について、A 群の 1 例で真菌性肺炎疑いにより、血液学的再構築を評価する前の day 21 に多臓器不全で死亡した。B 群の 1 例で day 40 に原因不明の突然死が認められた。Grade 3 以上の有害事象は、鼻出血 3 例 (25.0%)、肝毒性及びカテーテル感染各 2 例 (16.7%)、下痢、食欲低下、口内炎、高血糖、肺炎及び敗血症各 1 例 (8.3%) であった。B 群の 1 例 (16.7%) では軽度の VOD が認められたものの、後遺症なく回復した。

7) Andersson BS, et al. Once Daily i.v. Busulfan and Fludarabine (i.v. Bu-Flu) Compares Favorably with i.v. Busulfan and Cyclophosphamide (i.v. BuCy2) as Pretransplant Conditioning Therapy in AML/MDS. Biol Blood Marrow Transplant. 2008; 14: 672-84.<sup>12)</sup>

13 歳以上の造血器腫瘍患者 215 例 (AML、MDS) を対象に、同種造血幹細胞移植の前治

療として、本薬 1 日 1 回投与を併用して、CY を Flu に変更することによる有効性及び安全性を検討することを目的とした試験が実施された。

用法・用量は、本薬と CY を併用投与 (BU/Cy2 群) 又は本薬と Flu を併用投与 (Bu/Flu 群) することとされた。具体的な用法・用量は以下の通りであった。

(Bu/Cy2 群: 67 例) 本薬 0.8 mg/kg を 2 時間以上かけて 6 時間ごとに 1 日 4 回、4 日間 (day -7~-4) 静脈内投与、CY 60 mg/kg を 2 日間 (day -3 及び-2) 投与

(Bu/Flu 群: 148 例) 本薬 130 mg/m<sup>2</sup> を 3 時間以上かけて 1 日 1 回 4 日間 (day -6~-3) 静脈内投与、Flu 40 mg/m<sup>2</sup> を 4 日間 (day -6~-3) 投与

有効性について、Bu/Cy2 及び Bu/Flu 群において、無イベント生存期間 (中央値) はそれぞれ 8.4 及び 19.1 カ月であった。

安全性について、中止又は死亡に至った有害事象及び Grade 3 以上の有害事象に関する記載は確認できなかった。

#### 上記以外の試験

8) de Lima M, et al. Once-daily intravenous busulfan and fludarabine: clinical and pharmacokinetic results of a myeloablative, reduced-toxicity conditioning regimen for allogeneic stem cell transplantation in AML and MDS. *Blood*. 2004; 104: 857-64.<sup>13)</sup>

19 歳以上の造血器腫瘍患者 96 例 (AML 74 例、MDS 22 例) を対象に、同種造血幹細胞移植の前治療として、本薬と Flu との併用投与における本薬の薬物動態、有効性及び安全性を検討することを目的とした試験が実施された。

用法・用量は、本薬 130 mg/m<sup>2</sup> を 3 時間以上かけて 1 日 1 回、4 日間 (day -6~-3) 静脈内投与し、Flu 40 mg/m<sup>2</sup> を 4 日間 (day -6~-3) 併用投与することとされた。

有効性について、好中球生着までの期間 (中央値) は 12 日、血小板生着までの期間 (中央値) は 13 日であった。活動性疾患が認められた患者 54 例のうち 47 例 (85%) で寛解が認められた。1 年生存率及び無イベント生存率はそれぞれ、65% 及び 52% であった。

安全性について、1 年間のレジメン関連及び治療関連死亡率はそれぞれ、1 及び 3% であった。可逆性 VOD は 2 例 (2.1%) に認められた。また、Grade 3 以上の治療関連有害事象としてトランスアミナーゼ上昇 17 例 (17.7%)、ビリルビン上昇及び粘膜炎各 9 例 (9.4%)、高血糖及び急性 GVHD 各 5 例 (5.2%)、電解質平衡異常 4 例 (4.2%)、出血性膀胱炎及び高血圧各 3 例 (3.1%)、下痢、低ナトリウム血症、手足症候群及び左室駆出率低下各 2 例 (2.1%)、悪心嘔吐、腹痛、肺出血、低血圧、心外膜液及びインフルエンザ様症状各 1 例 (1.0%) が認められた。

9) Russell JA, et al. Once-Daily Intravenous Busulfan Given with Fludarabine as Conditioning for Allogeneic Stem Cell Transplantation: Study of Pharmacokinetics and Early Clinical Outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2002; 8: 468-76.<sup>14)</sup>

15 歳以上の造血器腫瘍患者 70 例 (CML16 例、AML39 例、MDS1 例、慢性リンパ性白血

病（以下、「CLL」）8例、NHL 4例、その他2例）を対象に、同種造血幹細胞移植時の前治療として、Fluを併用して、本薬を1日1回静脈内投与した時の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本薬3.2mg/kgを3時間かけて1日1回、4日間（day -5～-2）静脈内投与しFlu 50 mg/m<sup>2</sup>を5日間（day -6～-2）併用投与することとされた。

有効性について、生着率は97.1%（68/70例）であり、好中球及び血小板生着までの期間（中央値）はそれぞれ18及び19日であった。低リスク患者、高リスクAML患者及び他の高リスク患者において、2年再発率はそれぞれ21、66及び18%、2年無病生存率はそれぞれ74、26及び65%、2年生存率はそれぞれ88、37及び71%であった。上記の各患者群における移植関連死亡率は移植後100日時点で5%、2年時点で10%であり、ドナーによる有意差は認められなかった。

安全性について、VODは認められなかった。Grade 3以上の急性GVHDは3%の患者に認められた。死亡に至った有害事象として、心筋梗塞、不明、生着不全、サイトメガロウイルス、肺塞栓症及び遅発性生着不全各1例が認められた。

10) LeMaistre JA, et al. Once daily busulfan cyclophosphamide is well tolerated and effective as a preparative regimen for allogenic hematopoietic stem cell taransplat. J Oncol Pharm Practice. 2012; 18: 17-22.<sup>15)</sup>

18歳以上の造血器腫瘍患者102例（ALL 25例、AML 29例、NHL 12例、MDS 9例、CLL又はCML 16例、MM 3例、その他8例）を対象に、同種造血幹細胞移植の前治療として本薬1日1回投与、CYまたは全身放射線照射（以下、「TBI」）を併用した場合の有効性及び安全性を比較検討した後方視的研究が施行された。

用法・用量は、本薬とCYを併用投与（Bu/Cy群）又はCy投与とTBIを併用（Cy/TBI群）することとされた。具体的な用法・用量は以下のとおりであった。

（Bu/Cy群：42例）本薬3.2mg/kgを1日1回、4日間静脈内投与、CY 60 mg/kgを2日間投与

（Cy/TBI群：60例）CY 60 mg/kgを2日間投与、TBI 1,200 cGyを3日間照射

有効性について、Bu/Cy及びCy/TBI群における移植後100日時点までの移植関連死亡率はそれぞれ7及び22%、1年生存率はそれぞれ70及び49%であった。

安全性については、表2のとおりであった。

表2 安全性の概要

	例数 (%)	
	Bu/Cy 群	Cy/TBI 群
VOD	2 (4.8)	0
肝障害 (Grade 3 以上)	2 (4.8)	4 ( 6.7)
腎障害 (Grade 3 以上)	3 (7.1)	7 (11.7)
神経障害 (Grade 3 以上)	0	4 ( 6.7)
肺障害 (Grade 3 以上)	2 (4.8)	9 (15.0)

11) Russell JA, et al. The Addition of 400 cGY Total Body Irradiation to a Regimen Incorporating Once-Daily Intravenous Busulfan, fludarabine, and Antithymocyte Globulin Reduces Relapse without Affecting Nonrelapse Mortality in Acute Myelogenous Leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2010; 16: 509-14.<sup>16)</sup>

16歳以上のAML患者179例を対象に、同種造血幹細胞移植の前治療として本薬1日1回投与、Flu及びATGに加えてTBIを併用した場合のTBIの併用の有無による有効性及び安全性を比較検討した後方視的研究が実施された。

用法・用量は以下のとおりであった。

(非TBI群：90例) 本薬3.2 mg/kgを1日1回、4日間 (day -5~-2) 静脈内投与、Flu 50 mg/m<sup>2</sup>を5日間 (day-6~-2)、ウサギATG総投与量4.5 mg/kgを3日間に分割して投与

(TBI群：89例) 非TBI群のレジメンに加え、TBI 200 cGyを1日2回、1日間 (day -1又は0) 照射

有効性について、非TBI群及びTBI群において、顆粒球の生着率はそれぞれ97.8% (88/90例) 及び98.9% (88/89例) であり、顆粒球生着までの期間 (中央値) はそれぞれ19及び15日であった。また、血小板の生着率はそれぞれ92.2% (83/90例) 及び96.7% (86/89例) であり、生着までの期間 (中央値) はそれぞれ19及び19日であった両群の3年NRMに明確な差異は認められなかったものの (ハザード比 (以下、「HR」) [95%信頼区間 (以下、「CI」)] 1.12 [0.48, 2.60]、p=0.796)、TBI群では再発が有意に減少した (HR [95%CI] 0.29 [0.15, 0.54]、p=0.0001)。TBI群は非TBI群よりも全生存期間 (HR [95%CI] : 0.50 [0.3, 0.84]、p=0.009) 及び無病生存期間 (HR [95%CI] : 0.43 [0.26, 0.72]、p=0.001) が良好であった。

安全性について、移植後100日以内に死亡に至った有害事象として、非TBI群でGVHD 2例、突然死、VOD及び溶血性尿毒症症候群各1例、TBI群で敗血症、心不全、脳炎、成人呼吸器症候群及びパラインフルエンザ各1例が認められた。Grade 3以上の急性GVHDは非TBI群8%、TBI群9%に認められた。

12) Russell JA, et al. Transplantation from Matched Siblings Using Once-Daily Intravenous Busulfan/Fludarabine with Thymoglobulin: A Myeloablative Regimen with Low Nonrelapse Mortality in All But Older Patients with High-Risk Disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008; 14: 888-95.<sup>17)</sup>

18歳以上の造血器腫瘍患者200例 (AML 70例、ALL 20例、CML 28例、その他 82例) を対象に、HLA一致同胞からの同種造血幹細胞移植の前治療として本薬1日1回投与とFluとを併用した時の有効性及び安全性を検討した試験が実施された。

用法・用量は、本薬3.2 mg/kgを1日1回、4日間 (day -5~-2) 静脈内投与し、Flu 50 mg/m<sup>2</sup>を5日間 (day -6~-2) 投与し、急性白血病の46例にはTBI (200 cGy×2回、day -1又は0) を追加することとされた。また、上記に加えてウサギATG (計4.5 mg/kg、day -2~0) を投与することとされた。

有効性について、顆粒球の生着率は98.5% (197/200例) であり、生着までの期間 (中央値) は16日であった。また、血小板の生着率は97.5% (195/200例) であり、生着までの期間 (中央値) は18日であった。5年非再発死亡率及び5年生存率は、45歳以下の低リスク患者 (54例) ではそれぞれ4及び76%、45歳超の低リスク患者 (31例) ではそれぞれ6及び83%、45歳以下の高リスク患者 (40例) ではそれぞれ6及び64%、45歳超の高リスク患者 (75例) ではそれぞれ27及び37%であった。

安全性については、移植後100日以内に死亡に至った有害事象としてVOD2例、心筋梗塞、カンジダ症及びインフルエンザB型各1例が認められた。45歳超の高リスク患者及びそれ以外の患者において、Grade3以上の急性GVHDがそれぞれ4及び2%に認められた。

13) Wanquet A, et al. The efficacy and safety of a new reduced-toxicity conditioning with 4 days of once-daily 100 mg/m<sup>2</sup> intravenous busulfan associated with fludarabine and antithymocyte globulins prior to allogeneic stem cell transplantation in patients with high-risk myelodysplastic syndrome or acute leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2016; 57: 2315-20.<sup>18)</sup>

成人造血器腫瘍患者30例 (AML14例、ALL12例、CML1例、MDS2例、その他1例) を対象に、同種造血幹細胞移植の前治療としてRICの有効性及び安全性を検討することを目的とした試験が実施された。

用法・用量は、本薬100 mg/m<sup>2</sup>を1日1回、4日間 (day -5~-2) 静脈内投与し、Flu 30 mg/m<sup>2</sup>を5日間 (day -6~-2) 投与し、ウサギATG 2.5 mg/kgを2日間 (day -2及び-1) 投与することとされた。

有効性について、生着率は100% (30/30例) であり、好中球生着までの期間 (中央値) は16日、血小板生着までの期間 (中央値) は11日であった。1年生存率及び無病生存率はそれぞれ66及び50%であった。1年時点での再発/病勢進行率は33%、100日後及び1年非再発死亡率はそれぞれ3及び17%であった。

安全性について、Grade3以上の有害事象として、ビリルビン上昇2例 (6.7%) が認められた。

<日本における臨床試験等>

1) Sato M, et al. Pharmacokinetics study of once-daily intravenous busulfan in conditioning regimens for hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol*. 2015; 101: 497-504.<sup>19)</sup>

成人造血器腫瘍患者20例 (AML8例、ALL1例、MDS6例、その他5例) を対象に、同種造血幹細胞移植の前治療としてCY、Flu又はメルファラン (以下、「MeI」) との併用で、本薬を1日1回投与した際の薬物動態、有効性及び安全性を検討することを目的とした試験が実施された。

用法・用量は以下の通りであった。

(Bu/CY群: 2例) 本薬3.2 mg/kgを1日1回、4日間、CY 60 mg/kgを2日間連続投与  
(Flu/Bu群: 8例) 本薬3.2 mg/kgを1日1回、4日間、Flu 30 mg/m<sup>2</sup>を6日間連続投与

(Flu/Bu/TBI 群 : 8 例) 本薬 3.2 mg/kg を 1 日 1 回、2 日間、Flu 30 mg/m<sup>2</sup> を 6 日間連続投与、TBI 4Gy 照射

(Bu/Mel 群 : 2 例) 本薬 3.2 mg/kg を 1 日 1 回、4 日間、Mel 140 mg/m<sup>2</sup> を 1 日間投与  
薬物動態について、AUC (中央値) は 5,272 μmol・min/L (範囲 ; 3,491~6,284 μmol・min/L) であった。

有効性について、好中球の生着率は 90.0% (18/20 例) であり、生着までの期間 (中央値) は 25 日であった。

安全性について、VOD は 2 例 (10.0%) に認められた。AUC に強く関連した治療関連毒性は認められなかった。

上記の臨床試験以外に、国内では、造血器悪性腫瘍患者に対して本薬の 1 日 1 回投与が行われた報告 (学会抄録を含む) が複数確認された<sup>20)~23)</sup>。これらの報告では、本薬は概ね 3.2 mg/kg を 3 時間かけて 1 日 1 回、4 日間連続投与する用法・用量で静脈内投与され、CY、Flu 等が併用投与された。当該報告には、生着等の有効性が確認された旨等が記載されている。なお、当該報告において 1 日 1 回投与で新たに注意喚起が必要な事象は認められなかった。

## (2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

該当なし

## (3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1) Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation: stem cell transplantation, 4th ed. (Wiley-Blackwell, 2009, USA)<sup>24)</sup>

本薬の静注製剤は、利便性が良く、薬物動態において経口製剤と比較して個体差が少ないことが示唆されている。経口では 1 日 4 回投与である一方、本薬の静注製剤では、1 日 1 回 3 時間以上かけての投与や 1 日 2 回投与も可能である (11) 及び 14) の公表論文を引用)。

2) Rodriguez TE. Chapter 88 - Neurologic complications of bone marrow transplantation. Handb Clin Neurol. 2014; 121: 1295-304.<sup>25)</sup>

本薬は、従来 6 時間ごとに合計 16 回投与されていた。静注製剤は 1 日 1 回又は 2 回の投与も可能とされており、利便性が高い。

3) Phosphoramidate Mustards - Advances in Research and Application: 2012 Edition (Scholarly Brief, 2012, USA)<sup>26)</sup>

本薬の 1 日 1 回投与は、同種造血幹細胞移植の前治療として、忍容性が高く、効果的で

ある。

4) Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics, 5th Edition (Elsevier Health Sciences, 2012, Netherlands) <sup>27)</sup>

成人において、従来は本薬 0.8 mg/kg が 1 日 4 回投与されてきたものの、本薬 3.2 mg/kg の 1 日 1 回投与への置き換えが提案されている。

5) Hematopoietic Cell Transplantation in Children with Cancer (Springer-Verlag, 2014, Germany) <sup>28)</sup>

近年、経口製剤から静注製剤への置き換えが進んでおり、(中略) 静注製剤は 1 日 1 回投与への変更も可能である。

6) Pediatric Oncology (Springer Science & Business Media, 2005, USA) <sup>29)</sup>

ALL の項

本薬の 1 日 1 回静脈内投与又は Mel と Flu との併用投与による RIC が全身状態や臓器機能が悪い成人患者において施行された。

7) The BMT Data Book: Including Cellular Therapy, 3rd edition (Cambridge University Press 2013, England) <sup>30)</sup>

用法・用量：本薬 130 mg/kg を 3 時間以上かけて 1 日 1 回、4 日間静脈内投与

<日本における教科書等>

なし。



(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1) The 2012 revised edition of the EBMT-ESH Handbook on Haematopoietic Stem Cell Transplantation (European School of Haematology, 2012, France) <sup>5)</sup>

以下の記載があり、本薬の点滴静注用製剤（以下、「本剤」）の1日1回投与が可能とされている。

静脈製剤の利点：1. 投与法が簡便であり、催吐性が小さく、1日1回投与が可能である。  
2. 薬物動態が予測可能である。3. 肝毒性が少ない。

<日本におけるガイドライン等>

1) 造血細胞移植学会ガイドライン 第2巻 日本造血細胞移植学会ガイドライン委員会 (医薬ジャーナル社, 2014) <sup>3)</sup>

下表のとおり本剤の前治療レジメンが示され、「わが国の添付文書では、静注 Bu は1回 0.8 mg/kg を2時間かけて点滴静注し、6時間ごとに1日4回投与すると規定されているが、海外では既に1日1回投与が認められている。」との記載がある。

表 移植前処置のスケジュール

	-9	-8	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0
骨髄破壊的前処置 (MAC)										移植
BU+CY 本剤 3.2 mg/kg/day CY 60 mg /kg/day		↓	↓	↓	↓		↓	↓		
Flu+Bu4 Flu 30 mg/kg/day 本剤 3.2 mg/kg/day		↓	↓	↓	↓	↓	↓			

	-9	-8	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0
骨髄非破壊的前処置 (RIC)										移植
Flu+Bu2 Flu 30 mg/kg/day 本剤 3.2 mg/kg/day		↓	↓	↓	↓	↓	↓			

6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について

(1) 要望内容に係る本邦での開発状況（経緯）等について

なし

(2) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態について

国内では、臨床試験が1試験（「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」の項参照）報告されているほか、造血器悪性腫瘍患者に対して本薬の1日1回投与が行われた報告（学会抄録を含む）が複数確認された<sup>20)~23)</sup>。これらの報告では、本薬は概ね3.2 mg/kg を3時間かけて1日1回、4日間連続投与する用法・用量で静脈内投与され、CY、Flu等が併用投与された。当該報告には、生着等の有効性が確認されたこと等が記載されている。なお、当該報告において1日1回投与で新たに注意喚起が必要な事象は認められな

かった。

また、製造販売業者の見解によると、製造販売後調査において本剤が1日1回投与された症例として3例の報告があり、その他に副作用自発報告として2例の投与例が確認されている。

製造販売後調査の3例（用法・用量：1日1回の投与で22.2、31.8又は354\* mg各1例、併用薬：Flu3例）について、本薬との因果関係が否定されていない有害事象（副作用）は2例に発現し、その内容は、悪心、嘔吐、倦怠感及び食欲減退各2件、下痢、口内炎及び真菌感染各1件であった。

\*：1回8 mL投与予定を誤って1回59 mLを投与し、中止された症例

副作用自発報告の2例（用法・用量：1日1回の投与で3.2 mg/kg及び60 mg各1例、併用薬：CY1例）では、本薬との因果関係が否定されていない有害事象（副作用）は2例に発現し、その内容は、静脈閉塞性肝疾患、血栓性微小血管症及び手掌・足底発赤知覚不全症候群各1件であった。

また、本剤を1日1回投与し、CY又はFluを併用投与する臨床研究が実施されている（試験ID：UMIN000009766、UMIN000009762、UMIN000009769、UMIN000009767及びUMIN000010546）。

## 7. 公知申請の妥当性について

(1) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について

本剤の1日1回投与に関して、国内外の臨床試験における本剤の有効性の概略は以下のとおりである（「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」及び「6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について」の項参照）。

<海外における臨床試験>

### 比較試験

本剤の1日あたりの投与量を3.2 mg/kgとし、1日1回点滴静注と1日4回点滴静注を比較した臨床試験等が報告されており、主な有効性の結果は以下のとおりであった。

2007年のRyu SG, et al.の報告<sup>6)</sup>では、BU4群及びBU1群において、好中球の生着率はそれぞれ96.7% (29/30例)及び100% (30/30例)に認められ、生着までの期間はいずれも14日間であった。血小板2万 / $\mu$ L以上への到達率はそれぞれ86.7% (26/30例)及び86.7% (26/30例)に認められ、到達までの期間はそれぞれ26.5及び25.5日間であった。再発以外の2年死亡率はそれぞれ20.8及び13.3%であった。

2005年のMamlouk K, et al.の報告<sup>7)</sup>では、A群（1日1回投与）及びB群（1日4回投

与)の生着率はそれぞれ100%(20/20例)及び100%(11/11例)であり、好中球の生着の中央値は、それぞれ12及び14日、100日再発率はそれぞれ10及び0%であった。

2011年のAlmog S, et al.の報告<sup>8)</sup>では、再発による死亡はRIC0.8群、RIC3.2群、MAC0.8群及びMAC3.2群でそれぞれ6例(40%)、5例(38.4%)、1例(11.1%)及び2例(22.2%)に認められた。

2016年のPasquini MC, et al.の報告<sup>9)</sup>では、BuCy Q6群、BuFlu Q6群、BuCy Q24群及びBuFlu Q24群における、1年移植関連死亡率は12~16%、3年再発率は32~36%及び3年生存率は51~58%であった。

2004年のWilliams CB, et al.の報告<sup>10)</sup>では、day 30時点において21例全例が生存し、生着までの期間(21例における中央値)は14日であった。

#### 上記以外の試験

本剤を1日1回投与する臨床試験が6報<sup>13)~18)</sup>報告されており、生着、再発率、生存率等の有効性に関する結果が報告されている。当該試験において、本剤の用法・用量は、概ね、1日1回3.2 mg/kgを3時間かけて静脈内投与し、4日間投与する用法・用量の範囲内であり、併用薬としてCY及びFluが使用されていた。

#### <日本における臨床試験>

2015年のSato M, et al.の報告<sup>19)</sup>では、本薬3.2 mg/kgを1日1回、2又は4日間静脈内投与し、CY、Flu又はMelを併用することとされた(2日間投与の場合はTBIを追加)。好中球の生着率は90.0%(18/20例)であり、生着までの期間(中央値)は25日であった。

国内外の教科書及び診療ガイドラインでは、海外臨床試験成績に基づき、本剤は1日1回投与が可能である旨が記載されている。また、当該用法・用量は豪州で承認されており、併用薬としてCY、Mel及びFluが使用可能である。

本邦では、上記の臨床試験において本剤3.2 mg/kg(3時間点滴静注)を1日1回、4日間連日投与し、生着等が確認された旨が報告されている。また、併用薬としてCY及びMelに加えてFluの使用も認められた。

検討会議は、以上の海外臨床試験成績、本邦の臨床使用実態及び国際的な教科書並びに診療ガイドラインの記載内容等を踏まえ、本剤3.2 mg/kgを3時間かけて1日1回、4日間投与する用法・用量における有効性はFluとの併用投与を含めて医学薬学上公知と判断可能と考える。

(2) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について

本剤の1日1回投与に関して、国内外の臨床試験における本剤の安全性の概略は以下の

とおりである（「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」及び「6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について」の項参照）。

＜海外における臨床試験＞

VOD は、2007 年の Ryu SG, et al. の報告<sup>6)</sup>では BU4 群 3 例 (10.0%)、BU1 群 5 例 (16.7%) に認められた。2005 年の Mamlouk K, et al. の報告<sup>7)</sup>では、A 群 (1 日 1 回投与) 1 例 (5%)、B 群 (1 日 4 回投与) 1 例 (9%) に認められた。2011 年の Almog S, et al. の報告<sup>8)</sup>では、RIC0.8 群 0 例、RIC3.2 群 2 例 (15.3%)、MAC0.8 群 2 例 (22.2%) 及び MAC3.2 群 2 例 (22.2%) に認められた。2016 年の Pasquini MC, et al. の報告<sup>9)</sup>では、発現率の群間差は認められなかった。2004 年の Williams CB, et al. の報告<sup>10)</sup>では、コホート 2 で 1 例 (25.0%)、コホート 5 で 2 例 (66.7%) に認められた。2002 年の Fernandez HF, et al. の報告<sup>11)</sup>では、A 群 (1 日 2 回投与) 0 例、B 群 (1 日 1 回投与) 1 例 (16.7%) に認められた。それ以外の臨床試験における VOD の発現率は 0～4.8% であった。

VOD 以外の安全性に係る結果は、以下のとおりであった。

本剤の 1 日あたりの投与量を 3.2 mg/kg とし、1 日 1 回点滴静注と 1 日 4 回点滴静注を比較した臨床試験等が報告されており、主な安全性の結果は以下のとおりであった。

2007 年の Ryu SG, et al. の報告<sup>6)</sup>では、死亡に至った有害事象として BU4 群で GVHD 3 例、感染症 2 例、出血及び肝不全各 1 例、BU1 群で GVHD 3 例、移植不全 2 例が認められた。Grade 3 以上の GVHD が各群 3 例に認められた。移植 100 日以内にいずれかの群で 10% 以上に認められた、Grade 3 以上の有害事象の発現例数及び発現率は下表のとおりであった。

表 Grade 3 以上の有害事象の発現例数及び発現率

	例数 (%)	
	BU4 群 30 例	BU1 群 30 例
AST 増加	8 (26.7)	5 (16.7)
ALT 増加	12 (40.0)	12 (40.0)
ビリルビン増加	3 (10.0)	5 (16.7)
aPTT 延長	3 (10.0)	1 (3.3)
播種性血管内凝固症候群	7 (23.3)	6 (20.0)
口内炎	4 (13.3)	6 (20.0)
悪心又は嘔吐	9 (30.0)	0
下痢	0	4 (13.3)
消化管出血	2 (6.7)	5 (16.7)
高血糖	13 (43.3)	10 (33.3)
低リン血症	14 (46.7)	10 (33.3)
低ナトリウム血症	14 (46.7)	9 (30.0)
低カリウム血症	13 (43.3)	15 (50.0)
意識低下	3 (10.0)	1 (3.3)
発熱性好中球減少症	14 (46.7)	13 (43.3)
好中球減少を伴う感染症	18 (60.0)	16 (53.3)
好中球減少を伴わない感染症	23 (76.7)	22 (73.3)
その他の感染症	17 (56.7)	17 (56.7)

AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、aPTT：活性化部分トロンボプラスチン時間

2005年のMamlouk K, et al.の報告<sup>7)</sup>では、A群(1日1回投与)及びB群(1日4回投与)において、Grade 3以上の急性GVHDがそれぞれ1例(5.0%)及び0例に認められた。

2011年のAlmog S, et al.の報告<sup>8)</sup>では、RIC0.8群、RIC3.2群、MAC0.8群及びMAC3.2群において、治療関連死がそれぞれ1例(6.7%)、1例(7.7%)、3例(33.3%)及び4例(44.4%)に認められた。

2016年のPasquini MC, et al.の報告<sup>9)</sup>では、BuCy Q6群、BuFlu Q6群、BuCy Q24群及びBuFlu Q24群において、Grade 3以上の急性GVHDはそれぞれ16、20、30及び17%に認められた。

その他の海外臨床試験において、本剤1日1回投与の際に認められた主なGrade 3以上の有害事象は、いずれも本邦の添付文書で既に記載されている事象と同様、又はその他の要因(移植、併用薬等)に関連して認められる事象と考えられた。

#### <日本における臨床試験>

2015年のSato M, et al.の報告<sup>19)</sup>では、本薬3.2 mg/kgを1日1回、2又は4日間静脈内投与し、CY、Flu又はMelを併用することとされ(2日間投与の場合はTBIを追加)、VODは2例(10.0%)に認められた。

国内の臨床使用実態として、上記の臨床試験以外にも本剤の1日1回投与例が確認され、1日1回投与で新たに注意喚起が必要な事象は認められなかった。

海外の公表論文において、本剤1日4回投与と1日1回投与による有害事象を比較し、本剤1日4回投与と比較して1日1回投与で10%以上発現率の高かった事象として、2007年のRyu SG, et al.の報告で下痢及び消化管出血が、2016年のPasquini MC, et al.の報告<sup>9)</sup>でGVHDが認められたものの、本邦の添付文書で既に記載されている事象であり、他の報告では当該事象の発現率が本剤1日4回投与と比較して1日1回投与で高くなる傾向は認められなかった。

また、少数例での報告が多く評価には限界があるものの、本剤1日1回投与の臨床試験(症例数10例以上)でのVODの発現率は0~16.7%であり、本剤1日4回投与と比較して1日1回投与でVODの発現率が明確に異なる傾向は認められなかった。

以上より、検討会議は以下のように考える。

海外臨床研究による治療成績及び国内での臨床使用実態より、本剤3.2 mg/kgを3時間かけて1日1回、4日間投与する用法・用量による主な有害事象は、①いずれも本剤の国内添付文書で既に注意喚起されている有害事象の範囲内であること、及び②一部の報告ではGrade 3以上の下痢、消化管出血及びGVHDの発現率が、本剤1日4回投与と比較して本剤1日1回投与で高くなる傾向が認められたものの、他の報告では当該傾向は認められず、有害事象の重篤化及び発現率上昇のおそれは低いと考えられることから、当該用法・用量による有害事象は管理可能と考える。また、本邦では、1日あたりの投与量を同一とした1

日 4 回投与の用法・用量が承認されており、本剤による主な有害事象、当該有害事象の管理等、日本人患者に対する一定の安全性情報は蓄積されていることを考慮すると、造血幹細胞移植及び造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師により、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、上記の用法・用量は忍容可能と考える。

### (3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について

本剤 3.2 mg/kg を 3 時間かけて 1 日 1 回、4 日間投与する用法・用量が豪州で承認されていること、並びに公表論文及び診療ガイドライン・教科書等への記載状況から、当該用法・用量の一定の有効性は期待できると判断した（「7. (1) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について」の項参照）。

本剤 1 日 1 回投与の用法・用量について、海外臨床試験で認められた Grade 3 以上の有害事象は、国内添付文書で既に注意喚起されている事象であること、有害事象の重篤化及び頻度上昇のおそれは低いと考えられること、既承認の用法・用量での日本人における安全性について一定の情報が蓄積されていること等を考慮すると、造血幹細胞移植及び造血器悪性腫瘍の治療に精通した医師により、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、日本人患者に対して、上記 1 日 1 回投与の用法・用量は忍容可能と考える（「7. (2) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について」の項参照）。

以上より、検討会議は、本剤 1 日 1 回投与の用法・用量の臨床的有用性は医学薬学上公知であると判断した。

## 8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

### (1) 効能・効果について

#### 【効能・効果】

1. 同種造血幹細胞移植の前治療
2. ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、神経芽細胞腫における自家幹細胞移植の前治療

効能・効果については、既承認の内容から変更はない。

### (2) 用法・用量について

用法・用量については、以下の設定とすることが適切と検討会議は考える。その妥当性について下記に記載する。

#### 【用法・用量】（下線部が 1 日 1 回投与に係る追記に相当）

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、A 法又は B 法を使用する。なお、患者の状態により

適宜減量する。

成人	A 法 ブスルファンとして 1 回 0.8 mg/kg を 2 時間かけて点滴静注する。本剤は 6 時間毎に 1 日 4 回、4 日間投与する。 <u>B 法 ブスルファンとして 1 回 3.2 mg/kg を 3 時間かけて点滴静注する。本剤は 1 日 1 回、4 日間投与する。</u>												
小児	A 法 ブスルファンとして以下の体重別の投与量を 2 時間かけて点滴静注する。本剤は 6 時間ごとに 1 日 4 回、4 日間投与する。 <table border="1" data-bbox="557 539 1131 734"><thead><tr><th>実体重</th><th>本剤投与量 (mg/kg)</th></tr></thead><tbody><tr><td>9 kg 未満</td><td>1.0</td></tr><tr><td>9 kg 以上 16 kg 未満</td><td>1.2</td></tr><tr><td>16 kg 以上 23 kg 以下</td><td>1.1</td></tr><tr><td>23 kg 超 34 kg 以下</td><td>0.95</td></tr><tr><td>34 kg 超</td><td>0.8</td></tr></tbody></table>	実体重	本剤投与量 (mg/kg)	9 kg 未満	1.0	9 kg 以上 16 kg 未満	1.2	16 kg 以上 23 kg 以下	1.1	23 kg 超 34 kg 以下	0.95	34 kg 超	0.8
実体重	本剤投与量 (mg/kg)												
9 kg 未満	1.0												
9 kg 以上 16 kg 未満	1.2												
16 kg 以上 23 kg 以下	1.1												
23 kg 超 34 kg 以下	0.95												
34 kg 超	0.8												

【用法・用量に関連する使用上の注意】（取り消し線削除、下線部追加）

シクロホスファミド~~あるいは、~~メルファラン~~あるいはフルダラビン~~との併用以外での有効性及び安全性は確立されていない。

【用法・用量の設定の妥当性について】

本剤 3.2 mg/kg を 3 時間かけて 1 日 1 回、4 日間投与する用法・用量は豪州で承認されていること等から、当該用法・用量の有用性は医学薬学上公知であると考えられる（「7. (3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について」の項参照）。したがって、豪州で承認され、海外の公表論文等で報告されている上記の用法・用量を設定することが適切と判断した。

また、本剤 1 日 1 回投与の有用性は Flu との併用投与を含めて医学薬学上公知であることから（「7. (3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について」の項参照）、用法・用量に関連する使用上の注意において、Flu との併用投与を追記することが適切と判断した。

なお、記載整備として以下のとおり判断した。

- 既承認の用法・用量では「なお、年齢、患者の状態により適宜減量する。」と設定されていたものの、通常、減量は患者ごとに患者背景（年齢等）、臨床症状、臨床検査値、副作用発現状況等の患者の状態を総合的に判断して行われることから、「なお、患者の状態により適宜減量する。」に記載整備することが適切と考える。
- 既承認の用法・用量では「本剤は、生理食塩液又は 5%ブドウ糖液に混和・調製して点滴静注する。」と設定されていたものの、当該設定は注射剤の調製法に関連する内容であることから、承認事項である用法・用量からは記載を削除し、添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意や適用上の注意の項で注意喚起することが適切と考える。

## 9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

(1) 要望内容について現時点で国内外のエビデンスまたは臨床使用実態が不足している点の有無について

海外臨床試験成績、国内における臨床使用実態、並びに国際的な診療ガイドライン及び教科書の記載内容等を踏まえ、本剤の1日1回投与における一定の有効性が示唆されている。安全性について、当該用法・用量における1日あたりの投与量は既承認の用法・用量と同一であり、日本人における一定の安全性情報が蓄積されている。したがって、現時点で追加すべき試験又は調査はないと考える。

(2) 上記(1)で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内容について

なし

(3) その他、製造販売後における留意点について

なし

## 10. 備考

なし

## 11. 参考文献一覧

- 1) 米国添付文書
- 2) 欧州添付文書
- 3) 加国添付文書
- 4) 豪州添付文書
- 5) The 2012 revised edition of the EBMT-ESH Handbook on Haematopoietic Stem Cell Transplantation (European School of Haematology, 2012, France)
- 6) Ryu SG, et al. Randomized comparison of four-times-daily versus once-daily intravenous busulfan in conditioning therapy for hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2007; 13: 1095-105.
- 7) Mamlouk K, et al. Modification of the Bu/Cy myeloablative regimen using daily parenteral busulfan: reduced toxicity without the need for pharmacokinetic monitoring. *Bone Marrow Transplant.* 2005; 35: 747-54.
- 8) Almog S, et al. Linearity and stability of intravenous busulfan pharmacokinetics and the role of glutathione in busulfan elimination. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2011; 17: 117-23.
- 9) Pasquini MC, et al. Intravenous Busulfan-Based Myeloablative Conditioning Regimens Prior to



- Hematopoietic Cell Transplantation for Hematologic Malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016; 22: 1424-30.
- 10) Williams CB, et al. Dose modification protocol using intravenous busulfan (Busulfex) and cyclophosphamide followed by autologous or allogeneic peripheral blood stem cell transplantation in patients with hematologic malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2004; 10: 614-23.
  - 11) Fernandez HF, et al. Evaluation of safety and pharmacokinetics of administering intravenous busulfan in a twice-daily or daily schedule to patients with advanced hematologic malignant disease undergoing stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2002; 8: 486-92.
  - 12) Andersson BS, et al. Once daily i.v. busulfan and fludarabine (i.v. Bu-Flu) compares favorably with i.v. busulfan and cyclophosphamide (i.v. BuCy2) as pretransplant conditioning therapy in AML/MDS. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008; 14: 672-84.
  - 13) de Lima M, et al. Once-daily intravenous busulfan and fludarabine: clinical and pharmacokinetic results of a myeloablative, reduced-toxicity conditioning regimen for allogeneic stem cell transplantation in AML and MDS. *Blood.* 2004; 104: 857-64.
  - 14) Russell JA, et al. Once-daily intravenous busulfan given with fludarabine as conditioning for allogeneic stem cell transplantation: study of pharmacokinetics and early clinical outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2002; 8: 468-76.
  - 15) LeMaistre JA, et al. Once daily busulfan cyclophosphamide is well tolerated and effective as a preparative regimen for allogeneic hematopoietic stem cell transplant. *J Oncol Pharm Pract.* 2012; 18: 17-22.
  - 16) Russell JA, et al. The addition of 400 cGY total body irradiation to a regimen incorporating once-daily intravenous busulfan, fludarabine, and antithymocyte globulin reduces relapse without affecting nonrelapse mortality in acute myelogenous leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2010; 16: 509-14.
  - 17) Russell JA, et al. Transplantation from matched siblings using once-daily intravenous busulfan/fludarabine with thymoglobulin: a myeloablative regimen with low nonrelapse mortality in all but older patients with high-risk disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008; 14: 888-95.
  - 18) Wanquet A, et al. The efficacy and safety of a new reduced-toxicity conditioning with 4 days of once-daily 100 mg/m<sup>2</sup> intravenous busulfan associated with fludarabine and antithymocyte globulins prior to allogeneic stem cell transplantation in patients with high-risk myelodysplastic syndrome or acute leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2016; 57: 2315-20.
  - 19) Sato M, et al. Pharmacokinetics study of once-daily intravenous busulfan in conditioning regimens for hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol.* 2015; 101: 497-504.
  - 20) 内田 直之, 他. 研究助成応募研究者による研究(1)血液疾患 同種造血幹細胞移植における静注ブスルファン 1 日 1 回投与法の安全性と有効性の検討. 冲中記念成人病研究

所年報. 2016; 42: 7-8.

- 21) Hanamoto H, et al. Usefulness of a concentration measurement of Busulfan. 第 77 回日本血液学会学術集会. 2015; PS-1-305.
- 22) 大和田 千桂子, 他. 比較的高齢者の移植前処置におけるリン酸フルダラビン (Flu) と TDM に基づいた 1 日 1 回法静注ブスルファン (ivBU) の血行動態解析. 第 38 回日本造血細胞移植学会総会. 2016; P1-1.
- 23) Kako S, et al. Safety and Efficacy of Once-Daily Intravenous Busulfan in Allogeneic Transplantation: A Matched-Pair Analysis. 59th annual meeting and exposition, American Society of Hematology. 2017; 3235.
- 24) Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation: stem cell transplantation, 4th ed. (Wiley-Blackwell, 2009, USA)
- 25) Rodriguez TE. Chapter 88 - Neurologic complications of bone marrow transplantation. Handb Clin Neurol. 2014; 121: 1295-304.
- 26) Phosphoramidate Mustards - Advances in Research and Application: 2012 Edition (Scholarly Brief, 2012, USA)
- 27) Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics, 5th Edition (Elsevier Health Sciences, 2012, Netherlands)
- 28) Hematopoietic Cell Transplantation in Children with Cancer (Springer-Verlag, 2014, Germany)
- 29) Pediatric Oncology (Springer Science & Business Media, 2005, USA)
- 30) The BMT Data Book: Including Cellular Therapy, 3rd edition (Cambridge University Press 2013, England)
- 31) 造血細胞移植学会ガイドライン 第 2 巻 日本造血細胞移植学会ガイドライン委員会 (医薬ジャーナル社, 2014)